

IMIDAZO-ANNELATED ISO- AND HETEROCYCLES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION**Publication number:** RU2076105 (C1)**Publication date:** 1997-03-27**Inventor(s):** KHOLGER KHAJCH [DE]; ADALBERT VAGNER [DE]; KHAJNTS-VERNER KLEEMANN [DE]; KHERMANN GERKHARDS [DE]; BERNVARD SHELKENS [DE] +**Applicant(s):** HOECHST AG [DE] +**Classification:**

- **international:** A61K31/33; A61K31/415; A61K31/4184; A61K31/435; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61P9/10; A61P9/12; C07D235/06; C07D235/08; C07D235/22; C07D235/24; C07D403/10; C07D409/06; C07D471/04; C07D487/04; C07D519/00; A61K31/33; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/435; A61K31/4353; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61P9/00; C07D235/00; C07D403/00; C07D409/00; C07D471/00; C07D487/00; C07D519/00; (IPC1-7): A61K31/415; C07D235/00; C07D239/00; C07D403/10; C07D403/10; C07D471/04

- **European:**

Application number: SU19925053022 19920911

Priority number(s): DE19914130659 19910914; DE19914131325 19910920

Also published as: EP0533058 (A1) EP0533058 (B1) PT533058 (E) PL171766 (B1) NZ244303 (A)[more >>](#)

Abstract not available for RU 2076105 (C1)

Abstract of corresponding document: **EP 0533058 (A1)**

Compounds of the formula (I) in which the symbols have the following meaning: X represents a monocyclic radical having 3, 4 or 5 ring atoms, R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<5>, R<12> and R<13> is, for example, an alkyl radical q is zero or 1 L is, for example, the methylene group A is the radical, for example, of a heterocycle are highly effective as antagonists of angiotensin II receptors. They can be used as pharmaceuticals or diagnostics.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(19) RU (11) 2 076 105 (13) C1
(51) МПК⁶ C 07 D 403/10, 471/04, A 61 K
31/415//(C 07 D 403/10, 235:00,
239:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5053022/04, 11.09.1992
(30) Приоритет: 14.09.1991 DE P 4130659.7
20.09.1991 DE P 4131325.9
(46) Дата публикации: 27.03.1997
(56) Ссылки: Патент ЕР N 253310, кл. C 07 D
233/68, 1988.

(71) Заявитель:
Хехст АГ (DE)
(72) Изобретатель: Хольгер Хайч[DE],
Адальберт Вагнер[DE], Хайнц-Вернер
Клееманн[DE], Херманн
Герхардс[DE], Бернвард Шелькенс[DE]
(73) Патентообладатель:
Хехст АГ (DE)

(54) ИМИДАЗО-АННЕЛИРОВАННЫЕ ИЗО- И ГЕТЕРОЦИКЛЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
Использование в качестве
высокоэффективных антагонистов
рецепторов ангиотензина-2. Сущность
изобретения: имидазо-аннелированные изо- и

гетероциклы и способ их получения
алкилированием соответствующего
имидазопроизводного подходящим
алкилирующим агентом. 2 с. и 1 з.п. ф-лы, 1
табл.

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1



(19) RU (11) 2 076 105 (13) C1
(51) Int. Cl. 6 C 07 D 403/10, 471/04, A 61 K
31/415//(C 07 D 403/10, 235:00,
239:00)

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5053022/04, 11.09.1992

(30) Priority: 14.09.1991 DE P 4130659.7
20.09.1991 DE P 4131325.9

(46) Date of publication: 27.03.1997

(71) Applicant:
Khekhest AG (DE)

(72) Inventor: Khol'ger Khajch[DE],
Adal'bert Vagner[DE], Khajnts-Verner
Kleemann[DE], Khermann
Gerkhards[DE], Bernvard Shel'kens[DE]

(73) Proprietor:
Khekhest AG (DE)

(54) IMIDAZO-ANNELED ISO- AND HETEROCYCLES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology. SUBSTANCE: method
is carried out by alkylation of suitable

imidazo derivative with suitable alkylating
agent. EFFECT: improves efficiency of the
method. 4 cl, 1 tbl

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

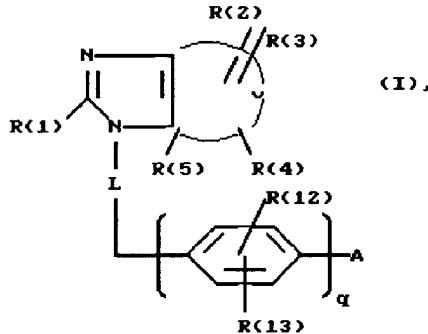
R U 2076105 C 1

Изобретение относится к имидазо-аннелированному изо- и гетероциклическим соединениям, способу их получения и к средствам на их основе.

Из ЕР-А 399 731, ЕР-А 399 732, ЕР-А 400 835 и ЕР-А 434 038 известны имидазо-аннелированные, ароматические соединения такие как антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако ни в одной из этих публикаций не описаны соединения, которые одновременно имеют циклически замещенное фенильное кольцо, в качестве заместителя у азота имидазольного кольца и гетероциклическое кольцо, аннелированное с имидазольным кольцом, точно так же мало известны соединения, несущие аннелированные с имидазолом гомоароматические углеводороды и одновременно бифенильную группу на атоме азота имидазола; так же неизвестны никакие соединения, которые на бифенильной группе несут остаток сульфонилмочевины или сульфонилуретановый остаток.

В настоящее время найдены производные имидазола, которые неожиданным образом являются высокоеффективными антагонистами рецепторов ангиотензина-II, как *ин виво*, так и *также ин витро*.

Изобретение касается соединений формулы



символы имеют следующее значение:

X означает моноциклический остаток с 3, 4 или 5 атомами в кольце или бициклический остаток с 8-10 атомами в кольце, который частично или полностью может быть гидрирован и в котором одна или несколько CH- или CH₂-групп могут быть замещены N, NH или O;

R(1)

1. (C₁-C₁₀)-алкил,
2. (C₃-C₁₀)-алкенил,
3. (C₃-C₁₀)-алкинил,
4. OR (6)
5. (C₃-C₈)-циклоалкил,
6. (C₄-C₁₀)-циклоалкилалкил,
7. (C₅-C₁₀)-циклоалкилалкенил,
8. (C₅-C₁₀)-циклоалкилалкинил,
9. (CH₂/m-B-(CH₂)_n-R(7)

10. бензил,

11. остаток, определяемый под номерами 1. 2. 3 или 9, который монозамещен с помощью CO₂R(6)

12. Остаток, определяемый под номером 1. 2. 3, или 9, где от 1 вплоть до всех H-атомов замещены фтором, или

13. Остаток, определяемый под номером 10, который у фенила замещен 1 или 2 одинаковыми или различными остатками из ряда включающего галоген, (C₁-C₄)-алоксил и нитро; R(2), R(3), R(4) и R(5) одинаковые или различные и означают:

1. водород, галоген, гидроксил, циано, сульфо, формил, бензоил, (C₁-C₈)-ацил, (C₁-C₈)-ацилокси, меркапто, карбоксил, (C₁-C₄)-алкооксикарбонил;

2. линейный или разветвленный, в случае необходимости замещенный, содержащий вплоть до 6 C-атомов алкильный, алкенильный, алкооксильный или аллилтио-остаток;

3. арильный, арилалкильный или арилалкенильный остаток, в котором алкильный или алкенильный заместитель, неразветвленный или разветвленный, имеет вплоть до 6 C-атомов, а арильный заместитель означает моноциклический остаток с 5 или 6 атомами в кольце или конденсированные кольца с 8 до 14 атомами в кольце, в которых содержатся один или несколько гетероатомов, как O, N или S, и которые могут быть в случае необходимости замещены,

20. 4. остаток -CO-N_—^{R(8)}_—^{R(9)} или

^{R(10)}
—N—
^{R(11)};

25. R(6)

1. водород,
2. (C₁-C₈)-алкил,
3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
4. фенил,
5. бензил или

30. 6. определяемый в п.2 остаток, в котором от 1 вплоть до всех H-атомов замещены фтором;

1(7)

1. водород,
2. (C₁-C₈)-алкил,
3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
4. (C₂-C₄)-алкенил или
5. (C₂-C₄)-алкинил;

35. R(8) и R(9) или R(10) и R(11) или одинаковые или разные, и означают:

1. водород,

2. (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкенил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом или (C₁-C₆)-алкооксилом;

3. арил или (C₁-C₆)-алкиларил, где алкильный остаток- моноциклический с 5 или 6 атомами в кольце или бициклический с 8-10 атомами в кольце, в случае необходимости содержит один или несколько гетероатомов, как O, N и S, и замещен 1-им или 2-мя одинаковыми или разными остатками из ряда: галоген, гидрокси, гидроксил, нитро, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкенил, (C₁-C₄)-алканоил, (C₁-C₄)-алканоилокси и CO₂R (6);

55. или

R(8) и R(9) или R(10) и R(11) вместе с несущим их N-атомом образуют 2- до 8-членное кольцо, которое насыщено или ненасыщенно, может содержать другой гетероатом, выбираемый из группы: N, O и S, и незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом, (C₁-C₄)-алкилом, (C₁-C₄)-алкенилом, (C₁-C₄)-алкилокси и CO₂R(6),

60. или

R(10) и R(11), или одинаковые или разные, означают ацильный остаток, содержащий до 6

RU 2076105 C 1

С-атомов, или (С₁-С₆)-алкильный или (С₆-С₁₂)-арильный остаток, которые могут быть в случае необходимости замещены галогеном или (С₁-С₆)-алкильными остатками; L (С₁-С₃) алкандиил;

R(12)- и R(13)-одинаковые или различные, и означают:

1. водород,
2. галоген,
3. нитро,
4. (С₁-С₄)-алкил или
5. (С₁-С₂) алкоxил;

q 0 или 1;

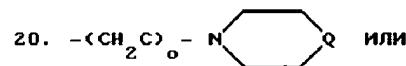
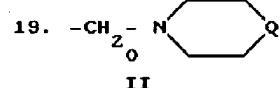
A означает или:

1. остаток гетероцикла с 5-10 атомами в кольце; который может быть моноциклическим или бициклическим, и где вплоть до 9 атомов кольца являются С-атомами; который замещен или замещен вплоть до 6 преимущественно до 3-х, одинаковыми или различными остатками R(14) и R(15),

или

2. бифенильный остаток, который не замещен или замещен вплоть до 4-х, преимущественно до 2-х, одинаковыми или разными остатками R(14) и R(15), причем "A" однако обязательно замещен, по меньшей мере, одним остатком, определяемом для R(15) в п.п. 18, 19, 28, 40 или 42, а q нулю, R(14)-1. галоген,

2. оксо,
3. нитрозо,
4. нитро,
5. амино,
6. циано,
7. гидроксил,
8. (С₁-С₆)-алкил,
9. (С₁-С₄)-алканоил,
10. (С₁-С₄)-алканоилоксил,
11. СО₂R(6),
12. метансульфониламино,
13. трифторметансульфониламино,
14. -CO-NH-OR (16)
15. -CO₂-NR (17)R (18),
16. -CH₂-OR (18),
17. (С₁-С₄)-гетероарил-(CH₂)_q-, преимущественно 1-тетразолил,
18. (С₇-С₁₃)-ароил,



21. (С₆С₁₂)-арил;

R₁₅ означает:

1. водород,
2. (С₁-С₆)-алкил,
3. (С₃-С₈)-циклоалкил
4. (С₆-С₁₂)-арил,
5. (С₇-С₁₃)-ароил,
6. (С₁-С₄)-алкоxи,
7. (С₁-С₄)-алканоилоксил,
8. (С₁-С₉)-гетероарил,
9. СО₂R (6)-
10. галоген,
11. циано,
12. нитро,
13. NR (17) R (18),

14. гидроксил,

15. -CO-NH-CHR (19) -CO₂R (6),

16. сульфо,

17. -SO₃R (6),

18. -SO₂-NR (18)-CO-NR (17) R (16),

-SO₂-NR (18)-CO-O-R (17), -SO₂N(CO-O-R) (17)₂ или -SO₂-NR (18)-CS-R (17) R (16)

19. -NR (18)-CO-NR (17)-SO₂-CH₂-R (18),

20. -C(CF₃)₂OH,

21. фосфоноокси,

22. -PO₃H₂,

23. -NH-PO(OH)₂,

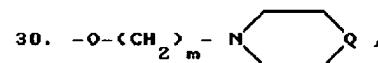
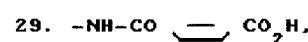
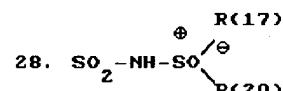
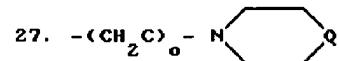
24. -S(O)₂R (17),

25. -CO-R (20),

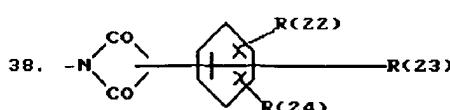
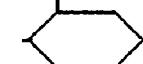
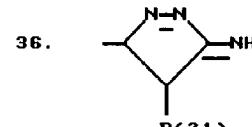
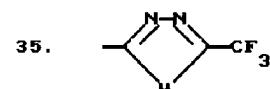
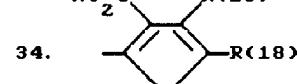
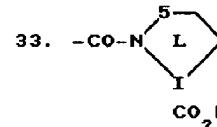
26. $-\text{CO}-\text{NR}(17)\text{R}(16)$,

o

II



31. 5-тетразолил-NH-CO-,
32. -CO-NH-NH-SO₂CF₃,

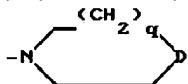


39. -CO-NH-SO₂-R (6),

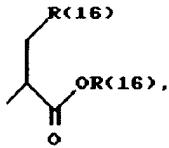
40. -SO₂-NH-CO-R (17),

41. определяемый в п.4 остаток, замещенный 1-м или 2-мя одинаковыми или разными, остатками из ряда: галоген, циано, нитро, R (17) R (18) и гидроксил;

42. R вместе с R (14) означает $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$; R (16), R (17) - одинаковые или различные
 1. водород,
 2. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -алкил,
 3. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкил,
 4. $(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{12})$ -арил, преимущественно фенил,
 5. $(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10})$ -арил- $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -алкил,
 6. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_9)$ -гетероарил, который частично или полностью может быть гидрирован, преимущественно 2-пиридинил, 1-пиперидинил или хинукилидинил;
 7. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -алконоил;
 8. определяемый под номерами в п.п. 4. 5. 6. 9. 14. 15. 16. 18. 19. или 20, остаток, замещенный 1-м или 2-мя одинаковыми или различными остатками из ряда: гидроксил, метокси, нитро, циано, CO_2R (6), трифторометил, $-\text{NR}$ (25) R (26)



9. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_9)$ -гетероарил- $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ -алкил, причем гетероарильная часть частично или полностью может быть гидрирована,
 10. определяемый под номером 2 остаток, в котором от 1 вплоть до всех H-атомов могут быть замещены фтором,
 11. $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ -алкенил,
 12. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкенил,
 13. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкенил- $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ -алкил,
 14. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкил- $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -алкил,
 15. $(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10})$ -арил- $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -алкенил,
 16. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_9)$ -гетарил- $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -алкенил,
 17. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -алкинил,
 18. $(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10})$ -арил- $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -алкинил,
 19. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_9)$ -гетероарил- $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -алкинил,
 20. Остаток формулы



причем R (16) не может иметь значение, указанное в п.20.

Стереоцентры могут быть как в R-, так и в S-конфигурации

21. R (16) R (17) вместе с несущим их N-атомом образуют гетероарил, который также частично или полностью может быть гидрирован.

R (18)
 1. Водород,
 2. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -алкил,
 3. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкил,
 4. $(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{12})$ -арил- $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -алкил,

примущественно бензил,

5. фенил или
 6. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_9)$ -гетероарил;

R (19)

1. водород,
 2. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -алкил,

3. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкил,

4. фенил или

5. бензил;

R (20)

1. водород;

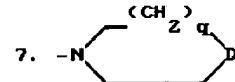
2. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкил,

3. $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -циклоалкил

4. фенил- $(\text{CH}_2)_q-$,

5. OR (19)

6. P (25) P (26) или



R (21) означает циано, нитро или CO_2R

(18);

R (22) означает CO_2R (6) или $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ (6);

R (23) означает водород, галоген, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -алоксил;

R (24) означает водород, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ алкил или фенил;

R (25) и R (26) одинаковые или разные и означают:

1. водород,

2. $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -алкил,

3. фенил,

4. бензил или

5. α метилбензил;

6 означает NR (23), O или CH_2 ;

B означает O, NR (18) или S;

T означает:

1. простую связь,

2. $-\text{CO}-$

3. $-\text{CH}_2-$

4. $-\text{O}-$,

5. $-\text{S}-$,

6. $-\text{NR}$ (28)-,

7. $-\text{CO}-\text{NR}$ (28)-,

8. $-\text{NR}$ (28) $-\text{CO}-$,

9. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,

10. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,

11. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,

12. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,

13. $-\text{NH}-\text{CR}$ (27) R (29)-,

14. $-\text{NR}$ (28) $-\text{SO}_2-$,

15. $-\text{SO}_2-\text{NR}$ (28)-,

16. $-\text{CR}$ (27) R (29) $-\text{NH}-$,

17. $-\text{CH}=\text{CH}-$,

18. $-\text{CF}=\text{CF}-$,

19. $-\text{CH}=\text{CF}_2$,

20. $-\text{CF}=\text{CH}-$,

21. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

22. $-\text{CF}_2-\text{CF}_2$,

23. $-\text{CH}(\text{OR})$ (6)-,

24. $-\text{CH}(\text{OCOR})$ (19))-,

25. $-\text{C}-$, или



R (27) и R (29) одинаковые или разные и означают:

водород, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5)$ -алкил, фенил, аллил или бензил;

R (28) означает водород, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ -алкил,

бензил или аллил;

R (30) означает: 1. R (27) R (28),

2. уреидо,

3. тиоуреидо,

4. толуол-4-сульфонил или

5. бензолсульфониламино;

R (31) и R (32) одинаковые или разные и означают $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -алкил,

или вместе $(\text{CH}_2)_q$;

Q означает: CH_2 , NH, O или S;

п означает: целое число от 1 до 5;

т означает: целое число от 0 до 3;

означает: целое число от 1 до 10;
г означает нуль, 1 или 2;
а также их физиологически совместимых солей.

Алкил, алкенил и алкинил могут быть линейными или разветвленными. Соответствующее относится и к производным от них остаткам, как алканиол или алкооксил.

Под циклоалкилом понимают также замещенные алкилы кольца. (С₆-С₁₂)-Арил это, например, фенил, нафтил, или бифенил, преимущественно фенил. Соответствующее имеет значение для производимых от них остатков, как ароил или арапкил.

Под (С₁-С₉) гетероарилом понимают, в особенности, остатки, которые производятся от фенила или нафтила, в которых одна или несколько СН-групп заменены N и/или в которых по меньшей мере две соседние СН-группы (при образовании пятичленного ароматического кольца) заменены S, NH или O. Далее также один или оба атома конденсационного участка бициклических остатков (как в индолизиниле) может быть N-атомом.

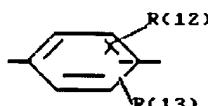
Это например, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридинил, пиразинил, пиридининил, пирадиазинил, индолил, индазолил, хинолил, ихозинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил.

Под анейлированным гетеробициклом АН, от которого произведен остаток А, понимают, в частности, бициклическую систему с 8-10 атомами в кольце, из которых вплоть до 9 атомов кольца это С-атомы, причем два расположенных рядом друг с другом атома представляют собой общие составные части обоих колец. Одно или оба этих кольца формально производятся от бензола, в котором одна или несколько СН-групп заменены на N, O⁺ и S⁺ и/или в котором две соседние СН-группы [при образовании пятичленного ароматического кольца] заменены на S, NH или O.

"А" это, например, остаток бензотиофена, бензофурана, индола, изоиндола, индазола, бензимидазола, хинолина, изохинолина, фталазина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, бензтиазола, бензтиазол-1,1-дисюльфид, кумарина, хромана, бензоксазола, бензизотиазола, бензодиазина бензтиазола, бензтиазина, бензоксазина имидазо-пиридин, имидазопиридинина, имидазопиридинина, имидазо-тиазола, пиразолопиридинина, тиенопиридин и пирролопиридинина. Названный гетеробицикл АН может быть также частично или полностью гидрирован. Преимущественно однако кольцо АН остается ароматическим, причем бензанеллированный гетеробицикл АН является особенно предпочтительным.

В случае S-содержащих и/или частично насыщенных остатков бицикла, например, также может быть оксо-замещен, как это имеет место в остатке бенз-1,2,3-триазинона.

Связывание "А" осуществляется от изоциклической или гетероциклической части при о нулю через алкандиил-мостик L, а при q 1 через одинарную связь, к группе

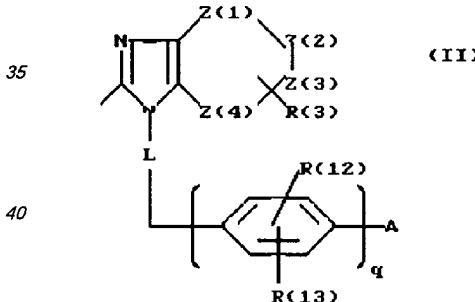


Под изо- или гетероциклом XH₂, от которого производится моно- или бициклический остаток X, понимают, например, остаток циклопентана, циклогексана, циклогептана, циклопентена, циклогексена, циклогептена, бензола, нафтилина, фурана, тиофена, пиррола, пиридина, пириазина, пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, индола, индазола, оксазола, изоаксазола, хинолина, изохинолина, бензтиазола, бензофурана, бензтиазола, имидазопиридина, имидазопиридинина и фурапиридина. Галоген это фтор, хлор, бром и йод.

Под физиологически совместимыми солями соединений формулы 1 понимают как их органические, так и неорганические соли, как они описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, I. Auflage Seite 1418 (1985).

На основании физической и химической стабильности и растворимости для кислотных групп предпочтительными являются соли натрия, калия, кальция и аммония; для основных групп соли с соляной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, карбоновыми кислотами или сульфоновыми кислотами, такими как уксусная, лимонная, бензойная, малеиновая, фумаровая, винная, p-толуолсульфоновая кислоты.

Предпочтительными соединениями формулы II являются:



в которой символы имеют следующее значение:

45 L(1), L(2), L(3), и L(4):
1. -CH₂-
2. -CH=

3. остаток, определяемый под номером 2,

50 причем 1 или 2 метиновые группы замены азотом; предпочтительно L(4) N,

R(1)

1. (С₁-С₁₀)-алкил,

2. (С₃-С₁₀)-алкенил

3. (С₃-С₁₀)-алкинил,

4. (С₃-С₈)-циклоалкил,

5. бензил или

55 6. бензил, который замещен, как описано выше;

R (2) и R (3) одинаковые или разные и обозначают:

1. водород,

2. гидроксил,

3. галоген,

4. линейный или разветвленный (С₁-С₆)-алкильный остаток, незамещенный или замещенный одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями из

в инертных растворителях при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя.

Производные сульфонилмочевины (I) можно получать по выбору или из соответствующих сульфонамидов формулы (I) путем взаимодействия с изоцианатами или с 2,2,2-трихлорацетамидными производными пригодного амина, в инертных, высококипящих растворителях, как, например, диметилсульфоксид или из сульфонилуретанов формулы (I) путем воздействия соответствующего амина в инертном, высококипящем растворителе, как, например, толуол, при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя.

Остаток сульфонамида можно получить, в случае необходимости, исходя из амино-группы, посредством перегруппировки Meerweina. Для этого гидрохлорид амина сначала дигидрируют, а потом, в присутствии медного катализатора, вводят во взаимодействие с диоксидом серы в ледяной уксусной кислоте. Последующее воздействие аммиака приводит к сульфонамид-группе.

Алкилирование осуществляется в принципе известными способами аналогичным образом.

Имидазо-аннелированные производные формулы III металлургируют, например, в присутствии основания. Предпочтительные основания это гидриды металлов формулы MN, как гидрид лития, натрия, или гидрид калия, например, в диметилформамиде или диметилсульфоксида как растворителе, или алкоголиаты металлов формулы MOR, причем R означает метил, этил, трет-бутил, и реакция осуществляется в соответствующем спирте, диметилформамиде или диметилсульфоксида. Образованные таким образом соли имидазо-производных растворяют в аprotонном растворителе, как DMF или DMSO, и разбавляют подходящим количеством алкилирующего реагента.

Альтернативную возможность для депротонирования имидазольных производных представляет собой, например, реакцию взаимодействия с карбонатом калия в DMF или DMSO.

Реакцию взаимодействия осуществляют при температурах ниже комнатной вплоть до температуры кипения реакционной смеси, преимущественно в пределах между +20°C и температурой кипения реакционной смеси, в течение примерно от 1 до 10 ч.

Предложенные согласно изобретению соединения формулы 1 оказывают антагонистическое действие на рецепторы ангиотензина II и поэтому их можно применять для лечения гипертензии, зависимой от ангиотензина-II.

Возможности применения заключаются при лечении таких заболеваний, как сердечная недостаточность, кардио-протекция, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца, артериосклероз, нефропатия, почечная недостаточность, а также сердечно-сосудистые заболевания мозга, как транзисторные ишемические приступы и кровоизлияние в мозг.

Ренин это протеолитический фермент из класса аспартилпротеаз, который как следствие различных стимулов (уменьшение объема, дефицит натрия, стимуляция

В-рецепторов) окологломеруллярными клетками почек выделяется в круг кровообращения. Там он отщепляет выделившийся из печени ангиотензиногена дексапептил ангиотензина-1. Последний благодаря "превращающим ангиотензин ферментам" (ACE) переводится в ангиотензин-II. Ангиотензин II играет существенную роль при регуляции кровяного давления, так как он непосредственно повышает кровяное давление вследствие ангистазма. Дополнительно он стимулирует секрецию альдостерона из надпочечника и повышает таким образом через подавление выделения натрия внеклеточный объем жидкости, что в свою очередь, способствует повышению кровяного давления.

Пострецепторные действия это стимуляция фосфоинозитолового обмена (выделение Ca^{2+}), активация протеинкиназы С и способствование гормональным рецепторам, зависимым от AMP.

Средство соединений формулы I к рецептору ангиотензина II можно определять путем измерения вытеснения 125 -ангиотензина-II или 3 Н-ангиотензина-II рецепторов в зону гломерулозных мембран надпочечников крупного рогатого скота. Для этого препарированные мембранны супензируют в буфере при pH 7,4. Для того, чтобы предотвратить деградацию радиолиганды во время инкубации добавляют апротинин, ингибитор цептидазы. Дополнительно применяют приблизительно 1400 срт изотопного индикатора с удельной активностью 74 ТБк (ммоль) продается фирмой "Amersham Buchler" и такое количество рецепторного протеина, который связывает 50% изотопного индикатора. Реакция начинается в результате добавления 50 мкл мембранный супензии к смеси 100 мкл буфера + апротинин; 50 мкл буфера с ангиотензином-II или без него или рецепторного антагониста и 50 мкл изотопного индикатора. После инкубационного периода в 60 мин, при температуре 25°C связанный и свободный радиолиганд отделяют путем фильтрационного анализа с помощью фильтров whatmann (R) GF/C на Скатрон (Skatron) накопителе клеток.

Неспецифические связывания предотвращаются путем обработки фильтров с помощью 0,3% полистиленамина, pH 10 (Sigma, N 3143). На основе измерения радиоактивности в гамма сцинтиляционном счетчике определяют интенсивность вытеснения радиолиганда рецептором. IC₅₀ величины, которые обозначают концентрацию ингибитора, с тем, чтобы вытеснить 50% лиганда, определяют согласно Chem. et al. Theor. Biol. 59, 253 (1970). Для соединений формулы (I) они находятся в диапазоне 1×10^{-4} 1×10^{-9} М.

Альтернативно можно определить средство соединений формулы I к рецептору ангиотензина-II в результате измерения вытеснения 125 -ангиотензина-II или 3 Н-ангиотензина-II препаратов из различных органов (печень, легкие, надпочечники, мозг, и т.д.).

Для этого препарированные мембранны супензируют в инкубационном буфере (20

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

мМ Трис), содержащем 135 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 10 мМ Mg Cl₂, 5 мМ глюкозы, 0,2% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, а также ингибиторы протеазы PMSF 0,3 мМ и бациллина 0,1 мМ) и вместе с радиоактивно маркированным ангиотензином-II и различными концентрациями испытуемых соединений инкубируют 90 мин при температуре 25°C. После этого связанный и свободный радио-лиганд разделяют в результате фильтрации через микротекстоловолокнистый фильтр (JF 51, Schleicher Schiill) на накопителе клеток (SKATRON).

Измерением связанный с рецептором радиоактивности на фильтрах посредством бета или гамма спектрометра определяют степень вытеснения радиолиганда рецептора испытуемыми соединениями. Интенсивность вытеснения радиолиганда рецептора испытуемыми соединениями указывается через IC₅₀, т.е. концентрацию ингибитора, которая вытесняет 50% связанныго радиолиганда рецептору. Расчет IC₅₀-величин осуществляется посредством РС-математического обеспечения (LIGAND, G. A. Mcpherson 1985, Elsinier-BiosoFT, 68 Hills Road, Cambridge CB 2ILA, UK). Измеренный для соединений формулы (I) IC₅₀ величины находятся в диапазоне 1x10⁻⁵ до 1x10⁻¹¹ М.

Для определения антагонистического действия соединений формулы (I) ин виво их ингибирующий эффект на индуцированное ангиотензином-II повышение кровяного давления можно измерять на демиелинизированных Sprague Dawley - крысах (Mollegard, Danemark). Повышение кровяного давления измеряется на Aorta carotis. Внутривенное введение осуществляется в вену пениса. После препарирования животного и 20-минутного времени выдержки для стабилизации гемодинамических параметров осуществляют 3 следующие друг за другом инъекции 10, 30 и 100 нг ангиотензина-II в 0,1 мл водного раствора через интервалы в 5 мин. Соединения формулы (I) растворяют в дистиллированной воде, возможно при добавлении 10%-го этианола и/или оснований -(pH<10) или кислот (pH>3), и вводят в дозах 1-300 мкг/кг внутривенно или 5-100 мкг/кг интранадуоденально.

При интранадуоденальном введении инъекции ангиотензина-II осуществляют через 20, 40 и 60 мин, в то время как при внутривенном введении - осуществляется последовательно с интервалом через 10 мин. Соединения формулы (I) являются особенно эффективными в диапазоне 1-300 мкг/кг внутривенно или 5-300 мкг/кг интранадуоденально.

Изобретение относится также к фармацевтическому составу, состоящему из соединения формулы I и других биологически активных веществ, как, например, мочегонных средств или нестероидальных противовоспалительных биологически активных веществ. Соединения формулы (I) можно применять также и в качестве диагностики для ренин-ангиотензин-системы.

Фармацевтические препараты содержат эффективное количество активного вещества формулы (I) и возможные другие активные

вещества вместе с неорганическим или органическим носителем, используемым в фармацевтических целях. Применение может осуществляться через нос, внутривенно, подкожно или перорально. Дозировка активного вещества зависит от вида теплокровного веса тела, возраста и от рода введения.

Фармацевтические препараты данного изобретения получают известными способами растворения, смешения, гранулирования или дражирования.

Для оральной формы применения активные соединения смешивают с обычными для этого добавками, как носители, стабилизаторы или инертные разбавители и посредством обычных методов перерабатывают в природные формы введения, такие как таблетки, драже, разъемные капсулы, водные спиртовые или масляные супензии или водные, спиртовые или масляные растворы. В качестве инертных носителей можно применять, например, гуммиарабик, магнезию, карбонат магния, фосфат калия, лактозу, глюкозу, стеарилфумарат магния или крахмалы, особенно кукурузный крахмал. При этом можно осуществлять приготовление в виде сухого или влажного гранулята. В качестве масляных носителей или растворителей можно рассматривать, например, растительные или животные масла, такие как подсолнечное масло или рыбий жир.

Для подкожного и внутривенного применения активные соединения или их физиологически совместимые соли, желательно, вместе с обычными для этого веществами, такими как агенты растворения, эмульгаторы, или другие вспомогательные вещества, переводят в растворы, супензии или эмульсии. В качестве растворителей принимают во внимание, например, воду, физиологический раствор поваренной соли или спирты, например, этиanol, пропандиол или глицерин; наряду с этим также растворы сахара, такие как глюкоза или растворы маннита, или также смесь из различных названных растворителей.

Согласно вышеуказанному способу были определены, например, для соединений примеров 1, 2, 3, 15, 19, 27, 31 и 51, следующие IC₅₀ величины:

Пример IC₅₀/нМ

1 78

2 65

3 149

15 0,8

19 0,74

27 1,1

31 0,48

51 1,8

Перечень сокращений:

DCI десорбционно-химическая ионизация

ДМФ N,N-диметилформамид

EE атилацетат

FAB Fast Atom

Вомбадмент-бомбардировка быстрыми

атомами

h час (часы)

Нер п-гептан

Min минута (минуты)

NBS N-бромсукцинимид

RT комнатная температура

Пример 1

2-н-Бутил-1-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тио

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

фен-6-ил/
метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая
кислота
а) Амид 2-карбокси-6-нитро-бензойной
кислоты
30 г (0,155 моль) ангидрида
3-нитрофталовой кислоты вносят порциями в
180 мл концентрированного раствора
аммиака и полученный раствор нагревают при
перемешивании в течение 45 мин. при
температуре 100°C. Выпаривают на
ротационном испарителе, дважды перегоняют
вместе с толуолом, а остаток высушивают в
глубоком вакууме. Перемешивают его с
этилацетатом, осадок бежевого цвета
отсасывают и высушивают в вакууме над
P₂O₅. Получают 31,8 г целевого соединения.
Температура плавления: 180°C
Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1/ 0,3
MS/DCI/ 211 /M + J/
б) 2-Амино-3-нитро-бензойная кислота
31 г /0,147 моль/ соединения из примера
1а растворяют в 50 4 н натрового щелока и
100 мл воды, добавляют 150 мл раствора
гипохлорида натрия /избыток по отношению к
КІ крахмальной бумаге/ и полученный раствор
нагревают в течение 60 мин при температуре
100°C. После окончания реакции охлаждают,
разбавляют с помощью 250 мл насыщенного
раствора Na₂CO₃- и 400 мл насыщенного
раствора KH₂PO₄, устанавливают
рН-значение раствора 3 с помощью 4н HCl /концентрированной HCl/ и продукт
экстрагируют трижды по 500 мл
этилацетатом. После высушивания над
MgSO₄, концентрирования и перемешивания
с димопропиловым эфиром получают 18 г
целевого соединения.
Температура плавления: 188 194 °C
Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1/ 0,7
MS /DCI/ 183 /M+H/
с). Метиловый эфир
2-амино-3-нитро-1-бензойной кислоты
18 г /99 ммоль/ Соединения из примера 1b/
в 200 мл метанола вместе с 20 мл
тионилхлорида перемешивают в течение 48 ч
при температуре кипения с обратным
холодильником. Реакционный раствор
выпаривают в ротационном испарителе,
остаток обрабатывают 400 мл насыщенного
раствора Na₂CO₃, трижды экстрагируют
этилацетатом, соединенные органические
фазы промывают разбавленным раствором
Na₂CO₄ и насыщенным раствором NaCl,
высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют.
Хроматографический анализ над SiO₂ с
помощью ЕЕ/Нер 9:1 и 7:33 дает 11,5 г
целевого соединения. Температура
плавления: 86-88°C
Rf /SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1/ 0,5
Ms /DCI/ 197 /M + H/
d) Метиловый эфир
2-/M-/н-пентаноил/амино/-3-нитро бензойной
кислоты
7 г /35,5 ммоль/ соединения из примера 1
c/ в 50 мл хлорангидрида валериановой
кислоты в течение 1 ч при 110°C.
Концентрируют досуха, остаток в эфире
обрабатывают в течение 30 мин
активированным углем, фильтруют,
концентрируют и подвергают
хроматографической очистке на
SiO₂ посредством ЕЕ/Нер 2.8. Получают 5,8 г
целевого соединения.
Температура плавления: 66-69 °C
Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1 0,4
Ms /DCI/ 281 /M + H/
e)
6-Бром-метил-3-хлор-2-метоксикарбонил-бенз
o/b/-тиофен
2,5 г /10,4 ммоль/
Х-хлор-2-метоксикарбонил-6-метилбензо/b/ти
офена/ полученного согласно J, Org. Chem. 41,
3399 /1976/ кипятят с обратных
холодильником в 150 мл хлорбензола с 1,87
NBS и 420 мг дibenзоилпероксида в течение
5 ч. После отгонки хлорбензола в
ротационном испарителе полученный остаток
обрабатывают ЕЕ, ЕЕ-раствор промывают
насыщенным раствором NaPCO₃, 10%-ным
раствором Na₂SO₃ и насыщенным раствором
высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют.
Хроматография на SiO₂ с помощью ЕЕ/Нер
1:2 дает 2,28 г целевого соединения.
20 Температура плавления: 143 145 °C
Rf /SiO₂, ЕЕ/Нер 1:20/ 0,3 -
MS /DCI/ 319, 321 /M+H/
f) Метиловый эфир
2-/N-/н-пентаноил/-/3-хлор-2-
метоксикарбонилбензо/b/-тиофен-6-ил/метил/
/амино-3-нитробензойной кислоты/
800 mg /2,86 ммоль/ соединения из
примера 1d/ растворяют в 5 мл абс. ДМФ,
смешивают с K₂CO₃ в количестве 395 mg и
смесь перемешивают в течение 10 мин при
комнатной температуре. Прикалывают
раствор 913 mg соединения из примера 1e в
20 мл абс. ДМФ, и реакционный раствор
перемешивают в течение ночи при комнатной
температуре. ДМФ удаляют затем в вакууме,
остаток обрабатывают ЕЕ, ЕЕ-фазу
промывают водой, разбавленным,
насыщенным раствором NaHCO₃ и
насыщенным раствором NaCl высушивают
над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография
на SiO₂ с помощью ЕЕ/Нер 1:2 дает 860 mg
титульного соединения.
Rf /SiO₂, ЕЕ/Нер 1:2 0,3
MS /FAB/ 519 /M + H/
g) /Метиловый эфир
2-Н-бутил-1-//3-хлор-2-метоксикарбонилбензо/
b/
/тиофен-6-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карб
новой кислоты
450 mg /0,85 ммоль/ соединения из
примера 1f/ гидрируют в 50 мл этанола в
течение 1 ч в присутствии никеля Ренея.
Катализатор отфильтровывают. Фильтрат
концентрируют досуха, полученный остаток в
10 мл ЕЕ/изопропанол /1:1/ и 10 мл
насыщенного HCl ЕЕ-раствора перемешивают
в течение 30 мин при температуре 50°C.
После концентрирования и кристаллизации из
метанола получают 190 mg целевого
соединения.
Температура плавления: 167-170 °C
(разложение)
Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/ CH₃OH /NH₄OH 49/ 1
/0,1/ 0,3
MS /DCI/ 471 /M + H/
h) 2-Н-Бутил-1-//2-карбокси-3-хлор-бензо/
b /тиофен-6-ил/
метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая
кислота
185 mg /0,39 ммоль/ соединения из
примера 1g/ растворяют в 10 мл этанола,

C 1
0 5 1 0 6 7 0 2 R U

R
U
2
0
7
6
1
0
5
C
1

C
1
0
5
0
7
6
1
0
5
C
1

добавляют 1 мл H_2O и 1 мл конц. NaOH , и полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Этанол удаляют в вакууме, устанавливают pH водного раствора на 3 посредством ледяной уксусной кислоты, и выпавший осадок отсасывают. После сушки в высоком вакууме получают 100 мг целевого соединения в виде белых кристаллов. Температура плавления: > 260 °C.

Rf / SiO_2 , EE/ CH_3OH 2/1 0,18

Ms /FAB/ 443 /M + H/

Пример 2

2-Н-Бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Этиловый эфир

а) 2-Бензоил-2-бром-уксусной кислоты

25 мл (0,144 моль). Этилового эфира бензоилуксусной кислоты растворяют в 50 мл CCl_4 , при температуре 5 °C прикрепывают 8,5 мл брома, и раствор коричневого цвета перемешивают в течение 1 ч при 5 °C, в течение 3 ч при комнатной температуре и в течение 2 ч при температуре 60 °C. Осуществляют концентрирование досуха, остаток обрабатывают EE, EE-раствор промывают 10%-ным раствором Na_2SO_3 насыщенным раствором NaCl высушивают над MgSO_4 , концентрируют и высушивают в высоком вакууме. Получают 38 г титульного соединения в виде масла красного цвета.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 1/6 0,28.

MS /DCI/ 271, 273 /M + H/.

б) Этиловый эфир
7-метил-2-фенил-имидазо/1,2-а/
пиридин-3-карбоновой кислоты

38 г /0,14 моль/ соединения из примера 2а/ и 15,2 г 2-амино-4-метил-пиридина перемешивают в этаноле в течение 8 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Концентрируют досуха, остаток разбавляют насыщенным раствором Na_2CO_3 , многократно экстрагируют с помощью EE, объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaCl , высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют. Хроматография на SiO_2 с EE/Hep 2:1 дает 12,2 г целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 2:1 0,3

MS /DCI/ 281 /M + H/.

в) Этиловый эфир
7-бромометил-2-фенил-имидазо/1,2-а/
пиридин-3-карбоновой кислоты

3 г /10,7 ммоль/ соединения из примера 2b бромируют с помощью 1,27 г NBS и 150 мг бензоил-пероксида в соответствии со способом, указанным в примере 1е. Получают 1,2 г целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 1/2 0,2

Ms /DCI/ 359, 361 /M + H/.

г) Метиловый эфир
2-/N-/n-пентаноил/-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/амино-3-нитробензойной кислоты

300 мг /2,85 ммоль/ соединения из примера 1d, 1,03 г соединения из примера 2c) и 400 мг K_2CO_3 подвергают взаимодействию согласно способу, указанному в примере 1f). Получают 520 мг целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE /Hep 1:1/ 0,2

MS/FAB/ 559 /M + H/

е) Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

400 мг /0,71 ммоль/ Соединения из примера 2d подвергают взаимодействию по способу, указанному в примере 1g). После осаждения из метанола посредством дизтилового эфира получают 250 мг целевого соединения.

Температура плавления: 217 220 °C
(разложение)

Rf / SiO_2 , EE-Hep 9/1 0,5

MS /DCI/ 511 /M + H/

г)

2-н-Бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

230 мг /0,45 ммоль/ Соединения из примера 1e/ омыляют согласно способу, указанному в примере 1h. Получают 117 г целевого соединения в виде кристаллов белого цвета.

Температура плавления: 202-204 °C.

Rf / SiO_2 , EE/ CH_3OH 2/1 0,1

MS /FAB/ 469 /M + H/.

Пример 3

2-Н-бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а) Этиловый эфир
7-метил-2-фенил-имидазо(1,2-а)-пиридин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают в соответствии со способом, описанным в примере 2b, из соединения которое указано в примере 2a, и 2-амино-4-метилпиридинина.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 2:1 0,2

/DCI/ 282 /M + H/.

б) /Этиловый эфир
7-бромометил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-3-карбоновой кислоты.

Получение этого соединения осуществляется по способу, указанному в примере 2c/; при этом из 2 г /7,11 ммоль/ соединения из примера 3a получают 510 мг целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 1:2 0,2

MS /FAB/ 360, 362 /M + H/.

в) Метиловый эфир
2-/N-/n-пентаноил/-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/метил/амино-3-нитробензойной кислоты

Получение этого соединения осуществляется согласно способу примера 1f). Из 435 мг /1,55 моль/ соединения из примера 1d/ и 558 г соединения из примера 3b получают 550 мг целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 2:1 0,2

Ms /DCI/ 560 /M + H/.

г) Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты.

Это соединение получают согласно указанному в примере 1g) способу; при этом из 380 мг (0,68 ммоль) соединения из примера 3c получают 102 мг целевого соединения в виде кристаллического остатка светло-бежевого цвета.

Температура плавления: 185-187 °C

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

Rf /SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS /FAB/ 512 /M + H/
e)
2-н-Бутил-1-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-
а/пиридин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-
карбоновая кислота
Получение этого соединения
производится согласно способу, указанному в
примере 1h). Из 45 мг (0,99 ммоль)
соединения из примера 3d) получают 31 мг
целевого соединения.
Температура плавления: > 260°C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH/ 0,1
MS/FAB/470 /M + H/
Пример 4
2-н-Бутил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тио-
фен-6-ил/метил/-3Н- имидазо/4,5-b/пиридин
а) 2-н-Бутил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
10 г /91,6 ммоль/ 2,3-Диаминопиридина и
27,4 г валериановой кислоты перемешивают в
течение 18 ч при температуре 170°C. После
окончания реакции разбавляют с помощью
100 мл CH₂Cl₂, промывают насыщенным
раствором NaHCO₃, водой и насыщенным
NaCl раствором, высушивают над Na₂SO₄ и
концентрируют. Хроматография на SiO₂ с
помощью ЕЕ/Hep 20:1 дает 9,7 г целевого
соединения.
Температура плавления: 103 °C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,3
MS/DCI/ 176 /M + H/
b)
2-н-Бутил-3-/3-хлор-2-метоксикарбонил-бензо-
/b/
тиофен-6-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
300 мг 0,94 /ммоль/ Соединения из
примера 1e/ и 175 мг соединения из примера
4a/ перемешивают с 552 мг K₂CO₃ в 10 мл
ДМФ в течение 8 ч при комнатной
температуре. Концентрируют досуха остаток,
обрабатывают ЕЕ, ЕЕ-раствор промывают
водой, разбавленным раствором KHSO₄,
насыщенным раствором NaHCO₃ и
насыщенным раствором NaCl, высушивают
над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография
на SiO₂ посредством ЕЕ/Hep 1:1 дает 130 мг
целевого соединения в виде порошка
слабо-желтого цвета.
Температура плавления: 127 129 °C.
Rf/SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS /DCI/ 414 /M + H/
c)
2-н-Бутил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тиофе-
н-6-ил/метил/-3Н-имидазо/ 4,5-b/пиридин
117 мг /0,28 ммоль/ Соединения из
примера 4b/ вводят во взаимодействие по
способу, указанному в примере 1h. Получают
107 мг целевого соединения в виде порошка
белого цвета.
Температура плавления: > 260°C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 2:1/ 0,3
MS /FAB/ 400 /M + H/
Пример 5
2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/
1,2-а/пиридин-7-
ил/-метил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
а)
2-н-Бутил-3-/3-этоксикарбонил-2-фенил-имид-
азо/1,2/-а/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пириди-
н
Целевое соединение получают согласно
способу, указанному в примере 4b, /из
соединений примеров 2C и 4a/
MS /DCI/ 454 /M + H/
b/
2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-
а/пиридин-7-ил/
метил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают согласно
способу, указанному в примере 1h, /из
соединения примера 5a/
MS /FAB/ 426 /M + H/
Пример 6
2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/
1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-
b/пиридин
а)
2-н-Бутил-3-/3-этоксикарбонил-2-фенил-имид-
азо/1,2-пиридин-7-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-
b/пиридин
Это соединение получают из соединений
примеров 3b /и 4a/ по способу примера 4b/
MS /DCI/ 455 /M + H/
b)
20 2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-
а/пиридин-7-
ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-пиридин
Целевое соединение получают из
соединения примера 6a согласно реакции
взаимодействия, описанной в примере 1h.
MS /FAB/ 427 /M + H/
Пример 7.
2-н-Бутил-3-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетра-
зол-5-ил/-имидазо/4,5-b/
пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
а)
2-4-Метил-фенил/-имидазо/4,5-а/пиридин
8,6 г (91,4 ммоль) 2-Аминопиридина и 7,7
г (45,7 моль) хлорметил-п-толилкетона
/полученного согласно Chem.lett. 1990,
1125-1128/ перемешивают в течение 45 мин
35 при температуре 130°C. После этого
реакционный раствор разбавляют с помощью
CH₂Cl₂, промывают водой и насыщенным
раствором NaCl, высушивают над MgSO₄ и
концентрируют. Хроматография на
SiO₂ посредством ЕЕ/Hep 4:1 1:1 дает 6,8 г
целевого соединения.
Температура плавления: 142 144 °C
Rf /SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS (DCI) 209 /M + H/
b/
45 3-Формил-2-/4-метил-фенил/имидазо/4,5-а/пи-
ридин.
21 мл /0,27 моль/ ДМФ в 60 мл
CH₂Cl₂ при 0°C смешивают с 3,6 мл POCl₃,
реакционный раствор помешивают в течение
50 30 минут при комнатной температуре, и при
0 °C прикальпывают раствор 6,8 г /32,7 ммоль/
соединения из примера 7a/ соединения из
примера 7a/. Через 2 ч перемешивания при
60 °C осуществляют концентрирование,
остаток смешивают с раствором 20 г NaOH в
200 мл H₂O, перемешивают в течение 1 ч при
температуре кипения с обратным
холодильником и отсасывают осадок,
выпавший после охлаждения на ледяной
бане. Перекристаллизация из этанола дает
5,5 г целевого соединения.
Температура плавления: 168-171 °C
Rf /SiO₂, EE/Hep 8:2/ 0,4
MS /DCI/ 237/ M + H/
c)
3-Оксимино-2-/4-метил-фенил/-имидазо/4,5-а/
пиридин

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R
U
2
0
7
6
1
0
5
C
1

1
C
0
7
6
1
0
5
C
1

2 г /8,47 ммоль/ Соединения примера 7b/ в 30 мл метанола смешивают с раствором 883 мг гидроксиламин гидрохлорида и 1,04 г ацетата натрия в 65 мл воды. Реакционный раствор перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Метанол удаляют в ротационном испарителе, затем разбавляют водой, и выпавший после охлаждения осадок отсасывают. После высушивания над P_2O_5 в высоком вакууме получают 2,04 г целевого соединения. Температура плавления: 202-206 °C

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1/ 0,3
MS /DCI/ 252 /M + H/
d/

/3-Циано-2-/4-метил-фенил/имидазо/4,5-а/пир идин

2.1 г /9,0 ммоль/ Соединения из примера 7c/ при охлаждении льдом вносят порциями и при перемешивании в 45 мл тионилхлорида, и реакционный раствор перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре. Тионилхлорид дважды отгоняют из толуола, остаток обрабатывают ЕЕ, ЕЕ раствор промывают насыщенным раствором Na_2CO_3 и насыщенным раствором $NaCl$, высушивают над $MgSO_4$ и концентрируют. Перекристаллизация из длизопропилового эфира /ЕЕ дает 1,9 г целевого соединения.

Температура плавления: 133-144 °C.

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1/ 0,2

MS /DCI/ 234 /M + H/

e)

2-/4-Бромметил-фенил/-3-циано-имидазо/4,5-а /пирдин

Получение этого соединения осуществляется по способу, указанному в примере 1e. Из 1,7 г соединения из примера 7d получают 1,73 г целевого соединения.

Температура плавления: 182-186 °C.

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1/ 0,2

MS/SCI/ 312 /314 /M + H/

f/

2-н-Бутил-3-/3-циано-2-/4-метилфенил/-имида зо/4,5-а/ пирдинил/-3Н имидазо/4,5-б/пирдин

Целевое соединение получают из соединений примеров 4a и 7e /b/ в соответствии со способом, указанным в примере 4b/.

Ms /DCI/ 407 /M + H/

g/

2-н-Бутил-3-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетразол-5-ил/имидазо/4,5-а/ пиридинил//3Н-имида зо/4,5-б/пирдин

210 мл /0,51 ммоль/ Соединения из примера 7f/ перемешивают в 5 мл толуола с 308 мг триметилцинназида в течение 3 дн при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционный раствор разбавляют 4 мл эфира и после добавлением 7 мл насыщенного раствора KF и 0,2 мл раствора HBF_4 /50%-ного перемешивают в течение 2 дн при комнатной температуре. Разбавляют посредством ЕЕ, фильтруют, отделяют органическую фазу фильтрата, промывают с помощью H_2O и насыщенного раствора $NaCl$ высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют. Хроматография на SiO_2 посредством ЕЕ/ CH_3OH 3:1 дает 110 мг целевого соединения.

MS /FAB/ 450 /M + H/.

Пример 8.

2-н-Бутил-1-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетра зол-5-ил/- имидазо/4,5-а/пирдинил/-1Н-бензимидазол-7 -карбоновая кислота

5 а) Метиловый эфир 2-/N-/н-пентаноил/-3-циано-2-/4-метилфенил/имидазо/4,5-а/пирдинил/-амино-3-нитро-бензойной кислоты

Это соединение получают из соединений, указанных в примерах 1d и 7e/, в соответствии со способом, приведенным в примере 1f/. При этом из 730 мг /2,34 ммоль/ соединения из примера 7e/ и 655 мг /2,34 ммоль/ соединения из примера 1d/ получают 988 мг целевого соединения.

Температура плавления: 128-131 °C

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 8:2/ 0,3

MS/DCI/ 512 /M + H/

b/ Метиловый эфир 2-н-бутил-1-3-циано-2-/4-метилфенил/-имидазо/4,5-а/пирдинил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

20 Целевое соединение получают из соединения примера 8a/ согласно способу, указанному в примере 1g/.

Rf/SiO₂, CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5/ 0,2

MS/DCI/ 464 /C + H/

c) Метиловый эфир 2-н-бутил-1-/2-/4-метилфенил/-3-1Н-тетразол-5-ил/имидазо/4,4-а/ пиридинил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

157 мг /0,34 ммоль/ Соединения из

30 примера 8b/ вводят во взаимодействие по способу, указанному в примере 7g/; получают 88 мг целевого соединения.

Температура плавления: 120-155 °C

Rf/SiO₂, CH_2Cl_2/CH_2OH 8:2/ 0,3

MS/FAB/ 507 /M + H/

d/ 2-н-Бутил-1-/2-/4-метилфенил/3-/1Н-тетразол-5-ил/-имидазо/4,5-а/пирдинил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

40 Целевое соединение получают из соединения примера 8b/ по способу, приведенному в примере 1h/.

Rf/SiO₂ $CH_2Cl_2/CH_3OH/CH_3COOH/H_2O$

20:15:2:4 0,8 //1 MS/FAB/ 493 /M + H/

Пример 9

5.7-Диметил-2-этил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тиофен-6-ил/-метил/3Н-имида зо/4,5-б/пиридин

a/

5.7-Диметил-2-этил-3-/3-хлор-2-метоксикарбонил-бензо/b/

50 тиофен-6-ил/метил/3Н-имида зо/4,5-б/пиридин

500 мг /2,8 ммоль/

5.7-Диметил-2-этил-3Н-имида зо/4,5-б/пиридина/известного из ЕР-А 400 974/ в атмосфере аргона в 10 мл абс. ДМФ смешивают со 165 мг NaN_3 /50%-ный/; к реакционному раствору через 30 мин перемешивания, добавляют 900 мг /2,8

55 ммоль/ соединения из примера 4b/; и в течение 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционный раствор смешивают с водой, экстрагируют посредством ЕЕ, объединенные ЕЕ-экстракти промывают водой и насыщенным раствором $NaCl$, высушивают над $MgSO_4$ и концентрируют. Хроматография на SiO_2 с помощью ЕЕ/ CH_3OH 15:1 дает 700 мг целевого соединения.

60

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

Rf/SiO₂, EE/CH₃ 15:1/ 0,3
MS/DCI/ 414 /M + N/
b/

5,7-Диметил-2-этил-3-//2-карбокси-3-хлор-бенз
о/б/тиофен-6-ил-метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пири
дин
680 мг /1,64 ммоль/ Соединения из
примера 9a превращают согласно способу,
указанному в примере 1L. Получают 570 мг
целевого соединения.
MS /DCI/ 400 /M + N/
Пример 10
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-карбокси-2-фенил
-имидазо/1,2-a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пириди
н
a/
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-этоксикарбонил-2-фе
нил-имидазо
/1,2-a/-пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/п
иридин
Получение этого соединения
осуществляется аналогично указанному в
примере 9a, из
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо
/4,5-b/пиридина получается согласно ЕР-А
400 974/ и соединения из примера 2c/. Из 280
мг /0,78 ммоль/ соединения из примера 2c/
получают 160 мг целевого соединения.
Rf/SiO₂, EE / 0,2
MS/FAB/ 454 /M + N/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-карбокси-2-фенил-им
идазо/1,2- a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пириди
н
Целевое соединение получают из
соединения из примера 10b/ по способу,
указанному в примере 1L.
MS /FAB/ 426 /M + N/
Пример 11
5,7-Диметил-2-этил-3-//2-/4-метилфенил/-3
-1Н-тетразол-5-ил/имидазо/
4,5-a/пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a/
5,7-Диметил-2-этил-3-3-циано-2-/4-метилфен
или/имидазо/
4,5-a/пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a/ получается согласно ЕР-А 400 974/ и
соединения из примера 7e/
MS/DCI/ 407 /M + N/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-//2-/4-метилфенил/-3-1Н
тетразол-5-ил/имидазо/4,5-a/пиридинил/-3Н-и
мидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из
соединения из примера 11a/ согласно
способу, указанному в примере 7g/.
MS/FAB/ 450 /M + N/
Пример 12
3-//2'-Аминоэтилфенил/карбониламиносул
ьфонил-бифенил-4-ил/-метил/-5,7-диметил-2-
этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a) Сульфонамидобромбензол
51,6 г (0,3 моль) 0-Броманилина в
атмосфере аргона добавляют к раствору,
состоящему из 100 мл концентрированной HCl
и 30 мл ледяной уксусной кислоты; при
температуре 10°C прикрепляют раствор 22,4г
нитрита в 30 мл воды, и реакционный раствор
перемешивают в течение 60 мин при -5°C.
Полученный раствор прикрепляют к

насыщенному SO₂ раствору 7 г CuCl₂ x 2H₂O
и 0,5 г CuCl в 300 мл ледяной уксусной
кислоты, смесь через 60 мин перемешивания
при комнатной температуре выливают в
смесь, состоящую из льда/воды, экстрагируют
эфиром, эфирные экстракты промывают
насыщенным раствором NaHCO₃ и водой,
высушивают над MgSO₄ и концентрируют.
Полученное сульфорилхлоридное
соединение в количестве 67,8 г в 500 мл
ацетона, при охлаждении, смешивают с 300
мл концентрированного аммиака. После
удаления ацетона полученную сuspензию
разбавляют водой, выделившиеся кристаллы
белого цвета отсасывают, промывают H₂O, и
высушивают в высоком вакууме. Целевое
соединение без дальнейшей очистки
используют в следующей реакции.
b/
2-N,N-Диметиламиноформилсульфонамидобр
омбензол
0,236 моль Соединения из примера 12a в
150 мл абс. ДМФ с 40 мл
N,N-диметилформамиддиметилацетала
перемешивают в течение 2 ч при комнатной
температуре. Реакционный раствор выливают
в 200 мл 5%-ного раствора NaHSO₄ со льдом
1: 1, выпавший осадок отсасывают,
промывают H₂ и высушивают в вакууме.
Получают 67 г целевого соединения.
Rf /SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,1
MS/DCI/ 291 /M + N/
c/
4'-Метил-бифенил-2-N,N-диметиламиноформ
илсульфонамид
К 11 г /37,9 ммоль/ соединения из примера
12b, 1 г трифенилfosфина, 8 г Na₂CO₃ в 150
мл толуола и 40 мл H₂O добавляют, в
атмосфере аргона, сначала 420 мг
Pd/OAC/ 2, а затем 5,66 г 41,9 ммоль
/толигбороновой кислоты в 100 мл этанола.
Теперь кипятят в течение 4 ч, затем
концентрируют и обрабатывают 500 мл ЕЕ и
500 мл H₂O. Образующийся осадок
отфильтровывают, и характеризуют как
целевое соединение. ЕЕ-фазу отделяют,
высушивают над Na₂SO₄, и концентрируют.
Хроматография на SiO₂ с помощью ЕЕ дает
дальнейшее количество целевого
соединения;
Общий выход: 7,6 г
Rf/SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,2
MS /DCI/ 303 /M + N/
d/
4'-Бромметилбифенил-2-N,N-диметиламино-ф
ормилсульфонамид
Целевое соединение получают из
соединения 12 c /по способу примера 1k/. При
этом из 3,8 г /13,5 ммоль/ соединения 12 c
получается 1,2 г целевого соединения.
Rf/SiO₂, EE/Нер 2:1/ 0,2
MS/DCI/ 381 /383/ M + N/
e/
5,7-диметил-3-//2'-N,N-диметиламиноформилс
ульфонадобифенил-4-ил
/-метил/-2-этил-3Н-имидазо-4:5-o/пиридин
Целевое соединение получают из
соединения примера 12d и
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-o/пиридин
а по способу примера 9a. Из 3,2 г соединения
12d получают 1,1 г целевого соединения;
Rf/SiO₂, EE/CH₃ 10:1/ 0,2
MS/FAB/: 476 /M + N/

RU 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R
U
2
0
7
6
1
0
5
C
1

1
0
5
0
7
6
1
0
5
C
1

f/ 5,7-Диметил-2-этил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/метил/ 3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
0,6 г /1,26 ммоль/ Соединения из примера 12e /кипятят/ с обратным холодильником в 20 мл этанола с 10 мл концентрированного раствора HCl в течение 45 мин. Этанол удаляют в вакууме, нейтрализуют посредством насыщенного NaHCO₃, с помощью раствора NaHSO₄ устанавливают pH приблизительно 5-6 и экстрагируют посредством ЕЕ. ЕЕ-фазу высушивают /Na₂SO₄ и концентрируют, причем получают 380 мг целевого соединения.
Rf/SiO₂, ЕЕ/Hep 5:1/ 0,5
MS/FAB/ 421 /M + H/
g/ 5,7-Диметил-2-этил-3-//2'-этоксикарбониламин осульфонилбифенил-4-ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
0,52 г /1,2 ммоль/ Соединения из примера 12 f и 340 мг K₂CO₃ в атмосфере аргона в 10 мл безводного ДМФ вместе 266 мг /2,4 ммоль/ этилового эфира хлормуравынной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смешивают с 10%-ным раствором NaHSO₄, экстрагируют с помощью ЕЕ и органическую фазу высушивают над MgSO₄. Концентрирование и хроматография на SiO₂ с помощью ЕЕ как элюнта дает 250 мг целевого соединения.
Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
MS/FAB/ 493 /M + H/
h/ 3-//2'-Аминоэтилфенил/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
80 мг /0,16 ммоль/ Соединения из примера 12g и 50 мкл фенилэтиламина кипятят с обратным холодильником в 5 мл абс. толуола в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. После концентрирования и хроматографии на SiO₂ посредством ЕЕ/CH₃OH 10: 1 получают 70 мг целевого соединения, после сушки вымораживанием, в виде аморфного порошка.
Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 10:1/ 0,4
MS/FAB/ 568 /M + H/
Пример 13
3-//2'-/Аминометилциклогексил/-карбонила миносульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-5,7-ди метил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения из примера 12g и циклогексилметиламина; получают из 80 мг /0,16 ммоль/ соединения из примера 12 g/ 90 мг целевого соединения после сушки вымораживанием в виде аморфного твердого вещества.
Rf/SiO₂, ЕЕ 0,3
MS/FAB/ 560 /M + H/
Пример 14
3-//2'-/Диметиллиламино/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения из примера 12g/ и циклогексилметиламина; получают из 80 мг /0,16 ммоль/ соединения из примера 12g 90 мг целевого соединения после сушки вымораживанием в виде

аморфного твердого вещества.
Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,3
MS/FAB/ 560 /M + H/
Пример 14
3-//2'-/Диметиллиламино/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения примера 12g и диаллиламина. Получают 60 мг целевого соединения из 80 мг/0,16 ммоль/соединения примера 12g) в виде аморфного твердого вещества.
Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 10:1/ 0,2
MS/FAB/ 544 /M + H/
Пример 15.
3-//2'-N,
N-Диаллилоксикарбонил-аминосульфонил-би фенил-4-ил/метил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-ими дазо/4,5-b/пиридин
100 мг /0,23 ммоль/ Соединения из примера 12f /в 10 мл абс. ДМФ в атмосфере аргона с 66 мг /0,46 ммоль/ K₂CO₃ и 57 мг (0,47 ммоль) аллилового эфира хлормуравынной кислоты кипятят в течение 45 мин. После концентрирования, обработки ЕЕ, промывки ЕЕ-фазы посредством 10%-го раствора Na₂HSO₄, высушивания /MgSO₄/ и хроматографии на SiO₂ посредством ЕЕ получают 70 мг целевого соединения после сушки вымораживанием.
Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,6
MS/FAB/ 589 /M + H/
Пример 16
3-//2'-N,
N-Дибензилоксикарбонил/аминосульфонил-би фенил-4-ил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Это соединение получают согласно способу примера 15 из соединения примера 12f и бензилового эфира хлормуравынной кислоты. Из 100 мг /0,23 ммоль/ соединения 12f получают 70 мг целевого соединения.
Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
MS/FAB/ 689 /M + H/
Пример 17
3-//2'-/Циклогексилметоксикарбонил/амино сульфонил
-бифенил-4-ил/-5,7-диметил-2-этил-имиазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из соединения примера 12f и циклогексилметилового эфира хлормуравынной кислоты по способу примера 15, причем амид и эфир используют однако в эквимолярном соотношении.
Rf/SiO₂, метил-трет.-бутиловый эфир/ 0,2
MS/FAB/ 561 /M + H/
Пример 18
5,7-Метил-2-этил-3-//2'-этоксикарбонил/аминосульфонил-бифенил-4-ил/метил/-3Н-ими дазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из соединения примера 12 и этилового эфира хлормуравынной кислоты по способу примера 17.
Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
MS/FBA/ 493 /M + H/
Пример 19
2-н-Бутил-1-//2'-этоксикарбониламиносуль фонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимиазол-7-карбоновая кислота
a/ Метиловый эфир 2-/n-пентаноил/-2'-N,N-диметиламиноформ

дазол-7-карбоновая кислота

Целевое соединение получают из соединения из примера 20а по способу, указанному в примере 1h. Из 38 мг /0,07 ммоль/ соединения примера 20 а получают 30 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,2

MS /FAB/ 549 /M + H/
Пример 21

2-н-Бутил-1-//2'-изопропиламинокарбонила миносульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-1Н-бенз имидазол-7-карбоновая кислота

206 мг /0,38 ммоль/ Соединения из примера 19е в 50 мл толуола вводят во взаимодействие с 5 мл изопропиламина в течение 8 ч в автоклаве при температуре 80 °C. Реакционный раствор концентрируют, а остаток хроматографируют на SiO₂ с помощью CH₂Cl₂/CH₃OH/ 95:5/. Получают 38 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS /FAB/ 549 /M + H/

Пример 22

2-н-Бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламин осульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-1Н-бензим изазол-7-карбоновая кислота
a/ Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносу льфонил-биофенил-4-ил/-метил-1Н-бензимии зол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения из примера 19 с по способу примера 20 а при применении аллилизоцианата вместо н-пропилизоцианата. Из 150 мг /0,31 ммоль/ соединения из примера 19с получают 136 мг целевого соединения.

Температура плавления: 142-145 °C.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 9:1:0,2/ 0,19

MS/FAB /561/ /M + H/

b/

2-н-Бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносу льфонил-бифенил-4-ил/- метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Получение этого соединения осуществляется по способу примера 1h и из 123 мг /0,22 ммоль/ соединения из 22 а получают 73 мг целевого соединения.

Температура плавления: 220 °C

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS /FAB/ 547 /M + H/

Пример 23

2-н-Бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-4-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-ка рбоновая кислота
a/ Метиловый эфир

2-н-бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/- метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения, указанного в примере 19с, путем взаимодействия с этилизоцианатом по способу примера 20 а.

Температура плавления: 182 °C.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 9:1:0,2/ 0,22

MS /FAB/ 549 /M + H/

b/

2-н-Бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Это соединение получают из соединения из примера 23 а по способу, приведенному в примере 1h.

Температура плавления: > 220 °C

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS/FAB/ 535 /M + H/

Пример 24

2-н-Бутил-1-//2'-циклогорилметиламино карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

a/ Метиловый эфир

2-н-бутил-1-//2'-циклогорилметиламино карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

139 гм /0,29 ммоль/ Соединения из

примера 19с/ в атмосфере аргона в 2 мл абс. ДМСО с 35 мг /0,08 ммоль/ измельченного в порошок NaCN и 67 мг /0,32 ммоль/ 2,2,2-трихлоро-N-циклогорилметил-ацетамида /полученного из циклогорилметиламина и трихлорацетилхлорида/ перемешивают в течение 30 мин при 80 °C. Реакционный раствор выливают на лед, подкисляют с помощью 2н HCl и выпавший осадок отсасывают. После перекристаллизации из ЕЕ получают 69 мг целевого соединения.

Температура плавления: 158-161 °C

Rf/SiO₂, n-гептан/ЕЕ/ 2:8/ 0,23

MS /FAB/ 575 /M + H/

b/

2-н-Бутил-1-//2'-циклогорилметиламино карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Целевое соединение получают из соединения примера 24 а по способу, указанному в примере 1h.

Температура плавления: 234-236 °C

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/

0,28

MS /FAB/ 561 /M + H/

Пример 25

2-н-Бутил-3-//2'-этоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил-3Н-имидазо-/4,5-b/ / 5,4-b/-пиридин
a/ 2-н-Бутил-3-//2'-N,

N-диметиламиноформилсульфонамидо- бифенил-4-ил/-метил-3Н-имидазо-/4,5-b/ / 5,4-b/-пиридин

Целевое соединение получают из соединений, указанных в примерах 4 а и 12 d по способу, описанному в примере 4 b. Очистка осуществляется путем хроматографии на SiO₂ с помощью ЕЕ/CH₃OH 20:1 как растворителя и кристаллизации из ЕЕ/дизопропилового эфира. Температура плавления: 205-211 °C.

Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,15

MS /FAB/ 476 /M + H/

b/

2-н-Бутил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/-метил-3Н-имидазо-/4,5-b/ / 5,4-b/-пиридин

Это соединение получают из соединения примера 25 а по способу примера 19 с и хроматографией на SiO₂ с помощью ЕЕ/CH₃OH 20:1 как растворителя.

Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,39

MS /FAB/ 421 /M + H/

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

с/ 2-н-Бутил-3-//2'-этоксикарбонилсульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-б/ / 5,4-б/ пиридин 1 г /2,38 ммоль/ Соединения из примера 25б/ в атмосфере аргона в 25 мл абс. диметоксистана с 1 г активированного /сушка в высоком вакууме при 150°C 3 ч/ молекулярного сита 4 Δ , 0,66 г K₂CO₃ и 232 мкл этилового эфира хлормуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения смешивают со 100 мл 10%-го раствора K₂HPO₄/рН приблизительно 4/, трижды экстрагируют с помощью ЕЕ, объединенные ЕЕ экстракты высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂/ЕЕ/CH₃OH 20:1/ дает 0,5 г целевого соединения.

Температура плавления: 172°C
Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,3
MS/FAB/ 493 /M + H/
Пример 26
2-н-Бутил-3-//2'-изопропиламинокарбонила миносульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-б/ / 5,4-б/пиридин
Целевое соединение получают из 100 мг /0,2 ммоль/ соединения из примера 25 с после кипчения обратным холодильником в течение 3 ч с 209 мкл /2,44 ммоль/ изопропиламина в 5 мл толуола, концентрирования и хроматографии на SiO₂ (ЕЕ) с выходом 45 мг.

Температура плавления: 113-114 °C
Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,36
Ms /FAB/ 506 /M + H/
Пример 27
2-н-Бутил-3-//2'-аллиламинокарбонилсульфонил-бифенил-4-ил-/метил-3Н-имидазо/4,5-б/ / 5,4-б/пиридин
Целевое соединение получают путем взаимодействия соединения, примера 25 б/ с аллилизоцианатом аналогично способу, описанному в примере 20 а.

Температура плавления: 121 °C
Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,26
MS/FAB/ 504 /M + H/
Пример 28
2-н-Бутил-3-[(2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил-метил]-3Н-имидазо/4,5-б/ / 5,4-б/ пиридин
150 мг /0,3 ммоль/ соединения примера 25с/ в 5 мл толуола с 295 мкл /3,6 ммоль/ н-пропиламина кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч.

Осуществляют концентрирование и остаток подвергают хроматографии на SiO₂ /ЕЕ/. Получают 90 мг целевого соединения.

Температура плавления: 137-138 °C.
Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
MS /FAB/ 506/ M + H/
Пример 29
2-н-Бутил-3-//2'-бензилоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазол-4,5-б/ / 5,4-б/ пиридин
Целевое соединение получают из соединения из примера 25 б и бензилового эфира хлормуравьиной кислоты по способу, описанному в примере 25 с.

Температура плавления: 85 °C
Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,29
MS /FAB/ 555 /M + H/

Пример 30
2-Этил-7-метил-3-//2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-имидазо/4,5-б/пиридин 10 г /65,3 ммоль/ 2-Амино-4-метил-3-нитропиридина подвергают гидрированию в 40 мл тетрагидрофурана и 40 мл метанола в присутствии никеля Ранея. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют, остаток смешивают с этанольным раствором HCl и осадившийся 2,3-диамино-4-метил-пиридин-гидрохлорид отсасывают. 7 г этого гидрохлорида растворяют в 57 г полифосфорной кислоты /из 28,5 г P₂O₅ и 28,5 г H₃PO₄ /85-ной/, смешивают с 1,26 мл пропионовой кислоты и раствор перемешивают в течение 2 ч при температуре 100°C. После охлаждения выливают в ледяную воду, подщелачивают в результате добавки Na₂CO₃ и многократно экстрагируют с помощью ЕЕ. Объединенные ЕЕ-фазы промывают насыщенным раствором NaCl высушивают над Na₂SO₄, концентрируют и остаток хроматографируют на SiO₂ /ЕЕ/ CH₃OH 5:1/. Получают 4,2 г целевого соединения.

Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃ 5:1/ 0,4
MS /DCI/ 162 /M + H/
b/

3-//2'-N,N-Диметиламиноформилсульфонамид о-бифенил-4-ил/метил-2-этил-7-метил-имидазо/4,5-б/пиридин
3,1 г /19,26 ммоль/ Соединения из примера 30 а и 9,15 г /19,26 ммоль/ соединения из примера 12 d /75%-ный/ в 200 мл абс. ДМФ в присутствии 2,6 г /19,6 ммоль/ K₂CO₃ перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель затем удаляют, остаток обрабатывают CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ раствор промывают водой, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ /ЕЕ/ CH₃OH /20:1/ дает 2,8 г целевого соединения. Температура плавления: 168-170°C.

Rf/ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,13
MS /FAB/ 462 /M + H/
c/

2-Этил-7-метил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил-/метил-имидазо/4,5-б/пиридин
2,8 г /6,06 ммоль/ Соединения из примера 30б переводят в целевое соединение (2,2 г) согласно способу, приведенному в примере 19 с.

Температура плавления: 211-212 °C
Rf/SiO₂, ЕЕ/CP₃OH/ 0,35
MS /FAB/ 407 /M + H/
b/

55 2-Этил-7-метил-3-[(2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонилбифенил-4-ил)-метил-имидазо/4,5-б/пиридин
Целевое соединение получают из соединения примера 30 с и н-пропилизоцианата по способу примера 20 а. Из 70 мг /0,172 ммоль/ соединения 30 с получают 43 мг целевого продукта.

Температура плавления: 215-220 °C
Rf/SiO₂, ЕЕ /CH₃ 20:1/ 0,36
MS /FAB/ 492 /M + H/
Пример 31
2-Этил-3-//2'-этиламинокарбониламиносул

RU 2 0 7 6 1 0 5 C 1

ьфонил
-бифенил-4-ил/метил-7-метил-имидазо/4,5-б/п
иридин

Целевое соединение получают из соединения примера 30 с и этилизоцианата по способу примера 20 а. температура плавления: 240 245°C

Rf /SiO₂, ЕЕ / 0,14

MS /FAB/ 478 /M + H/

Пример 32

3-//2'-Аллиламинокарбониламиносульфони

л
-бифенил-4-ил/метил-2-этил-7-метил-имидазо/4,5-б/пирдин

Получение целевого соединения осуществляют путем реакции взаимодействия соединения примера 30с аллилизоцианатом по способу примера 20а.

Температура плавления: 216 219°C

Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,13

MS /SAB/ 490 /M + H/

Пример 33

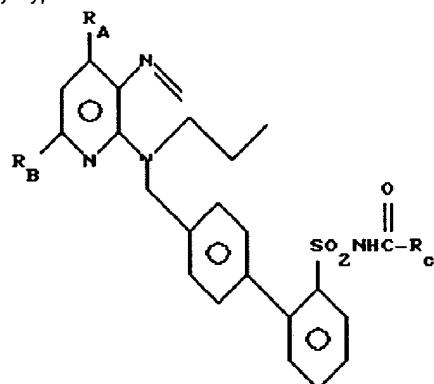
2-Этил-3-//2'-метоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-7-метил-имидазо/4,5-б/пирдин

100 мг /0,245 ммоль/ Соединения из примера 30 с перемешивают с 171 мг /1,24 ммоля/ K₂CO₃, 62 мкл /0,62 ммоль/ диметилкарбоната и 25 мг DMAP в 10 мл диэтилэнгликольдиметилового эфира в течение 2 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Затем осуществляют отгонку, остаток смешивают с раствором ЕЕ/KH₂PO₄ органическую фазу отделяют и дважды промывают раствором KH₂PO₄. Высушивание над Na₂SO₄, концентрирование и хроматография на SiO₂ дают 44 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,15

MS/FAB/: 465 /M + H/.

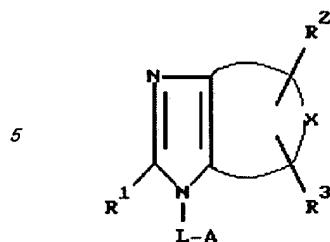
Указанные в таблице примеры формулы Y получают аналогично приведенным в примерах 1 33 методикам из описанных структурных элементов:



е

Формула изобретения:

1. Имидазо-аннелированные изо- и гетероциклы общей формулы I



где Xmonoциклический остаток с 4 атомами в кольце, в котором один из CH-групп может быть заменен на N;

R¹ C₁ C₇-алкил;

R² и R³ одинаковые или различные, водород, карбоксил, C₁ C₆-алкил, C₁ C₄-алкоцикарбонил;

L C₁ C₃-алкандиil;

А остаток бициклического гетероцикла с 9 атомами в кольце, содержащий 1 атом S или 1 3 атома N, замещенный остатками R⁴ и R⁵, или бифенильный остаток, замещенный одинаковыми или разными остатками R⁴ и R⁵, причем А обязательно замещен по меньшей мере одним остатком R⁵;

R⁴ галоген, 2-тетразолил, -SO₂NH₂, циано;

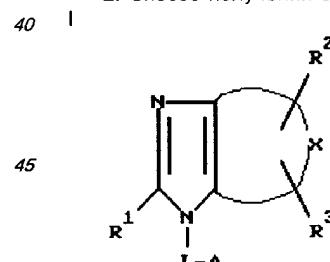
25 R⁵ водород, C₁ C₄-алкил, алкоцикарбонил, карбоксил, -SO₂-NHCONR⁶R⁷, -SO₂-NHCOOR⁷, -SO₂-N(COOR<M^>7<D>)₂,

-SO₂N=CHN(CH₃)₂, фенил, метилфенил;

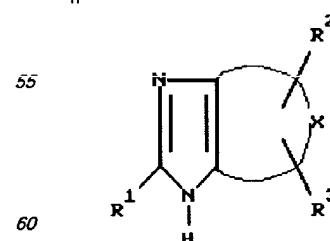
R⁶, R⁷ одинаковые или различные, водород, C₁ - C₄-алкил, C₃ C₈-циклоалкил-C₁ C₄-алкил, фенил-C₁ C₄-алкил, C₂ - C₆-алкенил или

35 R⁶ и R⁷ образуют вместе с несущим их атомом азота гетероарил, который может быть частично или полностью гидрирован, а также их физиологически совместимые соли.

2. Способ получения соединения формулы



50 где радикалы принимают значения, определенные для формулы I п. 1, отличающейся тем, что соединение формулы II



55 где R¹, R², R³ имеют указанные значения, алкилируют соединением формулы III

UL A,

где А и L имеют указанные значения;

U отщепляемая группа, в случае

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

необходимости временно введенные защитные группы, снова отщепляют с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде

физиологически приемлемой соли.

3. Соединение формулы I по п. 1, проявляющее антагонистическое действие на рецепторы ангиотензина II.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

При- мер	R _A	R _B	R _C	Температ. плавл. °C	R _f SiO ₂	M (FAB) (M+H)
34	-CH ₃	-H			0,15 (EE)	447
35	-CH ₃	-H			0,17 (EE)	461
36	-CH ₃	H			0,15 (EE)	445
37	-CH ₃	-H			0,3 (EE/CH3OH 20:1)	509
38	-CH ₃	-H			0,2 (EE)	432
39	-CH ₃	-H			0,22 (EE)	508
40	-CH ₃	-H			0,2 (EE)	500
41	-CH ₃	-H			0,28 (EE/CH3OH 20:1)	474
42	-CH ₃	H			0,16 (EE)	472
43	-CH ₃	H			0,18 (EE)	486
44	-CH ₃	H			0,3 (EE/CH3OH 20:1)	446
45	-CH ₃	-CH ₃		120	0,15 (EE)	479
46	-CH ₃	-CH ₃			0,29 (EE)	555
47	-CH ₃	-CH ₃			0,3 (EE)	519
48	-CH ₃	-CH ₃		142	0,28 (EE)	507
49	-CH ₃	-CH ₃		217	0,2 (EE)	488
50	-CH ₃	-CH ₃		205	0,2 (EE)	492
51	-CH ₃	-CH ₃		204	0,2 (EE)	506
52	-CH ₃	-CH ₃		189-191	0,3 (EE)	518
53	-CH ₃	-CH ₃		198	0,2 (EE)	504